

Andreas Benz
Dr. med.

Kardiale Kontrolluntersuchung, familiäre Häufung und Prognose bei dilatativer Kardiomyopathie

Geboren am 21.05.1969 in Heidelberg
Reifeprüfung am 19.5.1988
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1989 bis zum SS 1994
Physikum am 03.04.1991 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 8.6.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med M. Haass

Die DCM ist eine Herzmuskelerkrankung bislang ungeklärter Ursache mit schlechter Prognose. In den letzten Jahren konnte durch den vermehrten Einsatz von ACE-Hemmern und β -Blockern die Überlebensraten verbessert werden. Ultima ratio ist bei schweren Verlaufsformen der DCM nach wie vor die Herztransplantation. Zur Festlegung des bestmöglichen Transplantationszeitpunktes ist eine individuelle Risikostratifizierung notwendig. Inwieweit zusätzliche prognostische Parameter der Kontrolluntersuchung 6-18 Monaten nach Diagnose zur Risikostratifizierung der DCM-Patienten beitragen können, ist bislang wenig untersucht worden. Auch der Einfluß der Kontrolluntersuchung selbst auf die Prognose wurde bisher nicht untersucht. Unklar ist auch, inwieweit Patienten mit familiärer Häufung der Erkrankung sich in ihrer Prognose von Patienten mit sporadischer DCM unterscheiden.

Daher wurden die Überlebensraten von Patienten mit invasiv gesicherter DCM prospektiv untersucht. Als Studienbeginn wurde das Datum der ersten Linksherzkatheteruntersuchung definiert. Bei allen Patienten wurde eine detaillierte Familienanamnese erhoben, Befunde von Familienmitgliedern gewonnen und eine erneute Kontrolluntersuchung 6-18 Monate nach Diagnosezeitpunkt empfohlen. Die Untersuchungen zum Diagnose- und Kontrollzeitpunkt umfaßten neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung ein Ruhe- und Belastungs-EKG, ein 24h-Langzeit-EKG, eine Echokardiographie, eine Röntgen-Thorax-Aufnahme in 2 Ebenen und eine Linksherzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie. Einschlusskriterien waren eine LV-EF < 50% bei angiographischem Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung mit Stenosen \geq 50% des Gefäßlumens sowie Ausschluß sekundärer Ursachen. Am Studienende wurden die Patienten bzw. deren Angehörige oder betreuenden Hausärzte telefonisch kontaktiert und anamnestische Daten zum Befinden und Medikamenteneinnahme mittels einem standardisierten Fragebogen erhalten. Mittels univariater (Log Rank Test) und multivariater Analyse (Cox-Regression) wurden Risikofaktoren der Prognose identifiziert. Dabei wurden insbesondere die Überlebensraten der Patienten mit gesicherter familiärer und sporadischer Erkrankung miteinander verglichen. Auch wurden die Überlebensraten der Patienten, die innerhalb 6-18 Monaten zur vereinbarten kardiologischen Kontrolluntersuchung erschienen waren, mit denen verglichen, bei denen keine Kontrolluntersuchung durchgeführt wurde. Bei dieser Analyse wurden die innerhalb 6 Monate nach Diagnosestellung verstorbenen Patienten ausgeschlossen.

Insgesamt wurden von Januar 1988 bis Juli 1994 480 Indexpatienten mit invasiv gesicherter DCM in die Studie eingeschlossen. Am Endpunkt der Studie konnten von 463 der 480 Indexpatienten (96.5%) Informationen über ihren Status erhalten werden. Während des

mittleren Beobachtungszeitraumes von 3.9 ± 3.5 Jahren verstarben 140 der 463 Patienten, 56 wurden herztransplantiert und bei 5 Patienten war eine Kardiomyoplastie vorgenommen worden. Die Todesursachen waren progrediente Herzinsuffizienz (46.4%), plötzlicher Herztod (20.7%), Herzversagen nach Transplantation (7.2%) bzw. Kardiomyoplastie (1.4%) und nicht-kardialen Ursachen (7.9%). Von den 480 Indexpatienten wurden 85 Patienten, die bereits vor 1988 eine Linksherzkatheteruntersuchung erhalten hatten, bei der Überlebenszeitanalyse ausgeschlossen. Die 1-, 2- und 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten betragen 91.5%, 84.7% und 67%. Die transplantationsfreie 1-, 2 und 5-Jahresüberlebensraten betragen 86%, 78% und 53%. In der univariaten Analyse konnten folgende abhängige prognostische Faktoren identifiziert werden: LV-enddiastolischer Durchmesser ≥ 65 mm ($P=0.0001$), NYHA-Klasse III oder IV ($P=0.0001$), Herz-Thorax Quotient ≥ 0.6 ($P=0.0001$), max. Belastbarkeit im Belastungs-EKG < 100 Watt ($P=0.0001$), Durchmesser des linken Vorhofs > 45 mm ($P=0.0001$), Herzindex < 2.0 l/min/m² ($P=0.0002$), ventrikuläre Extrasystolie Lown IVb ($P=0.0006$), mittlerer Pulmonalarteriendruck ≥ 40 mmHg ($P=0.002$), Zustand nach Reanimation ($P=0.004$), familiäre DCM ($P=0.02$) und die linksventrikuläre Verkürzungsfraction $< 25\%$ ($P=0.04$). Die multivariate Cox-Regressionsanalyse ergab folgende unabhängige Faktoren der Prognose: eine echokardiographisch hochgradig eingeschränkte LV-Funktion ($P=0.0001$, relatives Risiko (r.R.) 2.5), eine LV-Ejektionsfraction $< 30\%$ ($P=0.006$, r.R. 2.2), ein LV-enddiastolischer Druck ≥ 15 mmHg ($P=0.002$, relatives Risiko 2.0), ein Alter ≥ 54 Jahre ($P=0.04$, r.R. 1.6) und das Vorliegen eines Linksschenkelblocks ($P=0.046$, r.R. 1.5). Die Zunahme der Belastungsdyspnoe um mindestens eine NYHA-Klasse ($P=0.03$, r.R. 2.3) und das echokardiographisch dokumentierte Neuauftreten oder die Zunahme einer Mitralsuffizienz ($P=0.04$, r.R. 1.9) waren zusätzliche signifikante unabhängige Risikofaktoren der kardialen Kontrolluntersuchung. Die 281 DCM-Patienten, die innerhalb von 6-18 Monaten in der kardiologischen Ambulanz der Universität Heidelberg ($n=191$) oder bei externen Fachärztinnen/ärzten ($n=90$) eine fachkardiologische Kontrolluntersuchung erhalten hatten (Gruppe A+B), wiesen signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensraten (70%) als die nicht-kontrollierten Patienten (Gruppe C, 55%, $n=182$) auf ($P=0.0001$). Dabei bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe A+B und C hinsichtlich der zum Diagnosezeitpunkt erfaßten Parameter. Die 191 zur Kontrolle in der Universitätsklinik Heidelberg erschienen Patienten gaben bei der telefonischen Befragung am Endpunkt der Untersuchung signifikant häufiger an, die empfohlene Medikation mit ACE-Hemmern auch tatsächlich eingenommen zu haben (91% vs. 85%, $P=0.006$). Auch lag die Herztransplantationsrate der an der Universitätsklinik Heidelberg kontrollierten Patienten (20%) signifikant über der der nicht zur Kontrolle erschienen Patienten (8%, $P=0.001$) und der extern kontrollierten Patienten (3%, $P=0.0002$).

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand ist die vorliegende Arbeit die erste Studie zur prognostischen Bedeutung von Kontrolluntersuchungen. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass die von der American Heart Association empfohlenen regelmäßigen Kontrolluntersuchungen die Prognose der DCM-Patienten verbessert. Zudem können durch diese zusätzliche unabhängige prognostische Faktoren erhalten werden, die die Risikostratifizierung der Patienten erleichtert. Dabei waren einfach zu erhebende Parameter, wie die Verschlechterung der NYHA-Klasse als auch eine neu aufgetretene Mitralsuffizienz für die Einschätzung der Prognose hilfreicher, als die Bestimmungen der linksventrikulären Durchmesser oder der LV-Pumpfunktion. Die in dieser Arbeit erhaltenen Überlebensraten und prognostischen Faktoren stimmen mit denen anderer neuerer Studien überein. Ein Vorteil der vorliegenden Arbeit ist, dass selektiv Patienten mit invasiv bestätigter Diagnose DCM untersucht wurden und durch die Herzkatheteruntersuchung eine andere Ursache der Herzinsuffizienz ausgeschlossen wurden. Auch die große Anzahl an Patienten und der lange Beobachtungszeitraum trug zur Validität der erhaltenen Daten bei. Erstmals konnte in dieser Arbeit nachgewiesen werden, dass Patienten mit gesicherter familiärer Häufung der Erkrankung eine schlechtere Prognose

als Patienten mit sporadischer DCM aufwiesen. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass auch die Patienten mit familiärer DCM eine sehr heterogene Gruppe darstellen, bei der je nach Art des Gendefekts die Prognose variiert.

Regelmäßige kardiologische Kontrolluntersuchungen innerhalb von 6-18 Monate nach Erstdiagnose sind auch aus prognostischer Sicht sinnvoll und verbessern die Risikostratifizierung ebenso wie die sorgfältige Analyse der familiären Häufung der Erkrankung.